

Alivio del dolor clínicamente relevante con un apósito de espuma con liberación de ibuprofeno: resultados de un estudio clínico aleatorizado, controlado y doble ciego en úlceras venosas dolorosas y exudativas de las piernas

Karsten Fogh, MD, DMSc¹; Maibritt B. Andersen, MSc, PhD²; Morten Bischoff-Mikkelsen, MD³; Renzo Bause, MD, DMSc⁴; Markus Zutt, MD, DMSc⁵; Stephan Schilling, MD⁶; Jean-Luc Schmutz, MD⁷; Jesús Borbujo, MD⁸; Juan A. Jimenez, RN⁹; Hugues Cartier, MD¹⁰; Bo Jørgensen, MD¹¹

1. Department of Dermatology, Aarhus University Hospital, Aarhus, Dinamarca,
2. Coloplast A/S, Humlebæk, Dinamarca,
3. Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Odense University Hospital, Odense, Dinamarca,
4. Hautarztpraxis, Lüdenscheld, Alemania,
5. Department of Dermatology and Allergology, Hospital Bremen Mitte, Bremen, Alemania,
6. Facharztpraxis für Dermatologie, Allergologie, Lasermedizin, Mahlow, Alemania,
7. Department of Dermatology, CHU de Nancy, Hôpitaux de Brabois, Nancy Cedex, Francia,
8. Departamento de Dermatología, Hospital de Fuenlabrada, Madrid, España,
9. Unidad de Heridas Crónicas, C.S. Rosalía de Castro, Servicio Gallego de Salud, Vigo, España,
10. Wound Healing Department, Arras Hospital, Arras Cedex, Francia, y
11. Bispebjerg Wound Healing Center, Copenhagen, Dinamarca

Solicitud de reimpresiones:

Dr. Karsten Fogh, Department of Dermatology, Aarhus University Hospital,
P.P. Oerumsgade 11 8000 Aarhus C, Dinamarca.

Tel.: +45 78 46 18 79; Fax: +45 78 46 19 55; Email: karsfogh@rm.dk

Manuscrito recibido el 13 de marzo de 2012. Aceptado en su forma final el 19 de julio de 2012

DOI:10.1111/j.1524-475X.2012.00844.x

RESUMEN

El objetivo de este estudio controlado, aleatorizado y doble ciego de 6 semanas de duración con 120 pacientes era investigar si un apósito de espuma con ibuprofeno proporcionaba un alivio del dolor (PAR) clínicamente relevante en las úlceras venosas dolorosas y exudativas de las piernas en comparación con un apósito parecido con espuma sin ibuprofeno. La medición principal fue el PAR comparado con el dolor basal durante los primeros 5 días de la investigación. El paciente registró el PAR por la mañana y por la tarde. El criterio de valoración principal fue la proporción de pacientes que referían una suma de la puntuación del PAR de al menos un 50% del PAR máximo total (es decir, pacientes que responden al tratamiento) y el número correspondiente de casos que es necesario tratar (NNT). Durante las 6 semanas del estudio se registraron los parámetros relacionados con la herida, como cicatrización de la úlcera, reducción del área de la úlcera y estado de la piel alrededor de la úlcera, así como los acontecimientos adversos. El PAR fue significativamente mayor en el grupo de espuma con ibuprofeno que en el grupo de comparación ($p = 0,0438$). El 34% de los pacientes respondió al tratamiento en el grupo de espuma con ibuprofeno frente al 19% en el grupo de comparación (NNT = 6,8). Cuando se analizaron por separado los datos obtenidos por la tarde para evaluar el PAR a lo largo del día, el NNT fue de 5,3. Los

parámetros de cicatrización de la herida y los acontecimientos adversos fueron comparables en ambos grupos. En conclusión, en este estudio el apósito con espuma de ibuprofeno proporcionó un PAR clínicamente relevante en pacientes con úlceras venosas dolorosas y exudativas.

Los pacientes pueden presentar heridas crónicas, a menudo recurrentes, como las úlceras venosas de las piernas durante períodos prolongados de tiempo¹. Hasta seis de cada 10 personas con heridas crónicas presenta un dolor persistente en la herida²⁻⁴. El dolor de las heridas crónicas puede ser muy intenso y los pacientes refieren sistemáticamente el dolor de la herida como el síntoma más prominente de las úlceras venosas crónicas de las piernas^{1,5-8}. En un estudio cualitativo en el que se investigó la experiencia de dolor en los pacientes con úlceras venosas crónicas de las piernas se describió que las vidas de estos pacientes estaban dominadas por el dolor que se originaba en su úlcera¹. La reducción del dolor se ha citado a menudo como la máxima prioridad de tratamiento desde la perspectiva del paciente^{5,9}. Cada vez se concede mayor importancia al tratamiento del dolor asociado a las heridas crónicas en la práctica clínica, ya que puede mejorar significativamente la calidad de vida del paciente y promover indirectamente la cicatrización al mejorar el apetito y el sueño^{10,11}.

En estudios clínicos se ha demostrado que, además de la cicatrización en medio húmedo de la herida, el empleo de un apósito con espuma con ibuprofeno añadido (Biatain Ibu, Coloplast, Humlebæk, Dinamarca) puede reducir el dolor de la herida durante el tiempo de uso y en el cambio del apósito¹²⁻¹⁶. Desde el apósito con espuma de ibuprofeno se libera una dosis baja y segura de ibuprofeno en respuesta a la absorción del exudado de la herida por el apósito¹⁷. Que sepamos, este es el único tratamiento tópico dirigido a reducir el dolor persistente de la herida, si bien los anestésicos tópicos como EMLA en crema (con lidocaína al 2,5% y prilocaína al 2,5%) son muy utilizados en relación con los procedimientos de cambio de vendaje, demostrándose que reducen el dolor durante el desbridamiento de las úlceras venosas de las piernas^{18,19}. En cuanto al dolor persistente de la herida, es frecuente administrar analgésicos orales, como los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Sin embargo, el tratamiento con AINE sistémicos puede provocar efectos secundarios digestivos y cardiovasculares graves^{20,21}, en especial en ancianos polimedicados^{20,22-25}.

No cabe esperar que el tratamiento tópico del dolor de la herida produzca efectos secundarios digestivos o cardiovasculares. Cuando se analizó el contenido de ibuprofeno del exudado y la sangre de la herida después de 5 días de uso continuo del apósito con espuma de ibuprofeno, la concentración de ibuprofeno en el exudado de la herida era clínicamente relevante pero fue indetectable en el plasma¹⁴.

Con anterioridad se han publicado dos estudios clínicos controlados y aleatorizados (ECA) en los que se investigaban la eficacia y seguridad del apósito con espuma de ibuprofeno. Uno de ellos era un ECA doble ciego en pacientes con úlceras venosas dolorosas de las piernas en el que se comparaba el apósito con espuma de ibuprofeno con un apósito parecido con espuma sin ibuprofeno añadido^{12,13}. En este estudio se observó un alivio del dolor (PAR) significativamente mayor en el grupo de espuma con ibuprofeno con respecto al grupo de comparación cuando se midió el alivio en los primeros 7 días del estudio. El PAR se observó ya en la primera tarde tras el inicio del estudio. La cicatrización de la herida a lo largo de 6 semanas fue parecida en los dos grupos y no se observaron diferencias en los acontecimientos adversos o los parámetros de seguridad. Estos datos se confirmaron en otro ECA de 7 días de duración en el que se comparó el apósito con espuma de ibuprofeno con el mejor tratamiento local en diversas heridas dolorosas y exudativas crónicas y traumáticas¹⁵. Recientemente se ha publicado un análisis secundario de este estudio¹⁶. Cuando se analizó el PAR clínicamente relevante en cada grupo etiológico por separado, se observó que el apósito con espuma de ibuprofeno alivió sistemáticamente el dolor de la herida en las heridas agudas y crónicas de todas las etiologías, con independencia de la

intensidad del dolor basal. Se calculó el número necesario para tratar (NNT, es decir, la media del número de pacientes que es necesario tratar para que un paciente se beneficie del tratamiento, que no se beneficiaría si recibiera placebo²⁶) en cada subgrupo etiológico. Los pacientes que respondieron al tratamiento eran aquellos que presentaban un PAR clínicamente relevante, que se definió como un alivio al menos del 50% del máximo posible durante el período completo de tratamiento. Los NNT variaron entre 3,1 y 6,2 en los subgrupos de las diversas etiologías de la herida. En cuanto a las úlceras venosas de las piernas, el NNT fue de 5,2, una cifra del mismo orden de magnitud que la obtenida con analgésicos orales de uso habitual en estados de dolor crónico^{27,28}.

El objetivo de este estudio era investigar si un apósito con espuma con ibuprofeno proporcionaba un PAR clínicamente relevante para úlceras venosas crónicas dolorosas y exudativas de las piernas en comparación con un apósito con espuma parecido sin ibuprofeno. En este ECA doble ciego de 120 pacientes se ampliarán los datos existentes sobre la eficacia del apósito con espuma de ibuprofeno.

MÉTODOS

Diseño del estudio y pacientes

Se trató de un ECA multicéntrico y doble ciego realizado para comparar el comportamiento de un apósito con espuma de ibuprofeno con el de un apósito con espuma sin ibuprofeno añadido de comparación. El período del estudio fue de 6 semanas. Los participantes eran pacientes (≥ 18 años de edad) con una úlcera venosa crónica en la pierna, dolorosa y moderadamente o muy exudativa (índice tobillo/brazo $\geq 0,8$) en la zona inferior de la pierna (duración de la úlcera > 8 semanas). La intensidad del dolor en la úlcera en estudio debía ser al menos de 4 en una escala numérica de 11 puntos (0 = ausencia de dolor a 10 = el peor dolor posible) y su tamaño debía ser como mínimo de 1,6 cm y como máximo de 11 cm en cualquier dirección. Además, los pacientes debían haber sido tratados con apósitos para la cicatrización de la herida en medio húmedo y terapia compresiva adecuada en las 2 semanas previas a la inclusión. El uso de la medicación según necesidades en los últimos 3 días previos al estudio fue un criterio de exclusión. Otros criterios de exclusión fueron: úlcera dolorosa resistente a los analgésicos en los últimos 6 meses o más, hipersensibilidad conocida y verificada a cualquiera de los componentes de los productos usados en la investigación, infección local (desequilibrio bacteriano en la herida) o infección clínica en la úlcera en estudio, vasculitis, erisipela, celulitis de la piel alrededor de la úlcera, enfermedades y afecciones en las que estén contraindicados el ibuprofeno u otros analgésicos, diabetes mellitus, tratamiento concomitante con antibióticos sistémicos distintos de nitrofurantoína, corticosteroides (más de 10 mg/día de prednisolona o equivalente) u otros inmunodepresores en el mes previo a la inclusión, tratamiento concomitante con quimioterapia oncológica, mujeres gestantes o en período de lactancia.

El PAR se registró por la mañana y por la tarde durante los primeros 5 días del estudio. En ese período, la dosis, la pauta y la forma de administración de todos los medicamentos tenían que mantenerse constantes. No se permitía la administración de medicación según necesidades.

El uso del tratamiento compresivo era obligado durante todo el período del estudio, si bien dependía del investigador seleccionar el vendaje compresivo adecuado para la pierna con la úlcera en estudio. El paciente no debía modificar el tipo de vendaje compresivo durante los 5 días de la investigación.

El estudio se llevó a cabo en cumplimiento de la normativa local, la Declaración de Helsinki II²⁹, la Directiva de Productos Sanitarios de la CE³⁰ y el estándar ISO internacional sobre la investigación clínica de productos sanitarios en seres humanos³¹. Los comités éticos locales relevantes dieron su aprobación al estudio y se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todos los pacientes.

Intervenciones

El apósito en estudio (Biatain Ibu No Adhesivo, Coloplast A/S) se ha diseñado para proporcionar un entorno para la cicatrización en medio húmedo de la herida y controlar el exudado. Consiste en una espuma de poliuretano hidrófila y blanda con ibuprofeno distribuido homogéneamente en su interior (concentración de ibuprofeno: 0,5 mg/cm²). Un apósito (15 × 15 cm) contiene 112,5 mg de ibuprofeno¹⁷. La espuma se encuentra unida a una película de poliuretano semipermeable. El ibuprofeno se libera continuamente en el lecho de la herida en presencia de exudado. El apósito de comparación era idéntico al apósito en estudio, salvo que no se añadía ibuprofeno (Biatain No Adhesivo, Coloplast A/S).

Aleatorización

Los pacientes fueron aleatorizados utilizando un sistema interactivo de respuesta a la voz (SIRV), que consiste en un sistema telefónico diseñado para facilitar y simplificar el proceso de aleatorización de los sujetos en el estudio. Este sistema fue suministrado por una empresa externa (Premier Research Group PLC, Workingham, Berkshire, Reino Unido). Los sujetos eran aleatorizados de manera centralizada y asignados a uno de los dos grupos de tratamiento. El sistema SIRV se configuró partiendo de una lista de aleatorización. La aleatorización se estratificó en dos niveles según la intensidad del dolor en el momento de la inclusión (nivel 1: intensidad del dolor de 4–6; nivel 2: intensidad del dolor de 7–10).

Enmascaramiento

Los apósitos fueron diseñados especialmente para que este estudio fuera anónimo, utilizando para ello capas superiores sin impresión. El color y la textura de los apósitos eran idénticos, por lo que no era posible distinguir visualmente el apósito en estudio del apósito de comparación. Una empresa externa envasó los apósitos en cajas idénticas y enmascaradas. Por tanto, tanto los médicos como los pacientes y el promotor desconocían la asignación del tratamiento. El código de tratamiento de un paciente podía abrirse en caso de emergencia, llamando al SIRV, pero en ese caso, el paciente quedaba excluido del estudio. Esta situación no se produjo en ningún caso durante la investigación.

Criterios de valoración

El criterio de valoración principal del estudio fue el PAR en comparación con el dolor basal durante los primeros 5 días de la investigación. El paciente registraba el PAR en su diario del paciente dos veces al día en los primeros 5 días, utilizando una escala de puntuación de cinco puntos (sin PAR = 0, PAR ligero = 1, PAR moderado = 2, PAR notable = 3, PAR completo = 4). Las anotaciones se efectuaban por la mañana, aproximadamente a las 9:00 h, y por la tarde, aproximadamente a las 20:00 h, desde la tarde del día 1 a la mañana del día 5. El criterio de valoración principal fue la proporción de “pacientes que responden al tratamiento” en cada grupo de tratamiento. Los pacientes que respondían al tratamiento se definieron como aquellos que, tras sumar las puntuaciones de PAR anotadas entre el día 1 y el día 5, se obtenía una puntuación de suma de PAR de al menos el 50% respecto a la puntuación máxima total del PAR (50%maxTOTPAR). El NNT se calculó a partir del 50%maxTOTPAR, como se describe en la sección de análisis de los datos.

Además, se comparó el porcentaje de participantes que referían cada día una cifra al menos del 50% del PAR total (es decir, PAR ≥ 2) entre los grupos de tratamiento.

Los parámetros relacionados con la herida, como la cicatrización de la úlcera, la reducción del área de la lesión y el estado de la piel perilesional, se registraron después de 5, 17 ± 2, 31 ± 2, y 43 ± 3 días de tratamiento. Los márgenes de la úlcera se dibujaron en hojas al efecto y el área de la úlcera y su perímetro se calcularon en Coloplast A/S utilizando el programa Image Pro Plus versión 4.5.1 de Media Cybernetics (Rockville, MD).

Análisis de los datos y cálculos estadísticos

El cálculo del tamaño muestral se basó en los datos de Gottrup y cols.¹³. El tamaño muestral necesario para obtener una potencia estadística del 90% se calculó simulando los datos procedentes de distribuciones multinomiales en el tiempo. Como resultado, se encontró que se necesitaban 50 pacientes en cada uno de los dos grupos del estudio para identificar un efecto del tratamiento. Con una tasa de abandonos supuesta del 15%, se incluyeron en el estudio 120 pacientes.

El PAR se analizó usando un modelo lineal generalizado con el grupo de tratamiento y el tiempo como variables explicativas. El PAR total de cada participante (TOTPAR) se obtuvo mediante la suma de los valores del PAR en todos los tiempos observados. El TOTPAR máximo (maxTOTPAR) que podía obtenerse en un participante durante los primeros 5 días del estudio era de 32 [8 (número de mediciones) x 4 (valor máximo posible del PAR)].

Se ajustó una curva continua a la función escalonada observada, calculando la función de distribución acumulada asumiendo una distribución mixta consistente en una probabilidad puntual de 0 combinada con una distribución condicional normal para los valores mayores de 0. Este cálculo se hizo con el método del momento (es decir, igualando la media y la varianza de las distribuciones condicionales observada y ajustada). Para determinar la diferencia entre los dos grupos de tratamiento se realizó una prueba global no paramétrica (prueba de Wilcoxon para dos muestras). Como base para el cálculo del NNT se usó la función de distribución acumulada suavizada con un punto de corte del 50%. El NNT se calculó con sus límites de confianza del 95% basados en el ajuste de la curva.

$$\text{NNT (50)} = \frac{1}{50\%\text{maxTOTPAR (tratamiento)} - 50\%\text{maxTOTPAR (producto de comparación)}}$$

El intervalo de confianza (IC) del 95% correspondiente se calculó a partir de un IC binomial.

Además, el conjunto de los datos recogidos por la tarde se analizó por separado siguiendo el mismo método, con el objetivo de evaluar el PAR conseguido durante el día.

Las diferencias en la intensidad del dolor en el momento de la inclusión y en el área de la úlcera entre los grupos de estudio se analizaron mediante la prueba de Wilcoxon–Mann–Whitney. Las diferencias en el número observado de úlceras cicatrizadas y de acontecimientos adversos entre los grupos se analizaron utilizando la prueba exacta de Fisher. Las diferencias en las reducciones del área absoluta y relativa de las úlceras entre los grupos de estudio se analizaron utilizando el análisis de la varianza. La reducción del área de la úlcera se analizó mediante la imputación del último valor observado (LOCF). Todos los análisis de los datos se realizaron en la población por intención de tratar.

RESULTADOS

Datos demográficos

La población del estudio estaba formada por 120 pacientes (60 pacientes en cada grupo de tratamiento) con úlceras venosas crónicas dolorosas y exudativas de las piernas. Los pacientes se reclutaron en hospitales, entre la población y en dispensarios de cuatro países (Dinamarca, Francia, Alemania y España) entre marzo de 2008 y marzo de 2009. Los datos demográficos basales se presentan en la tabla 1. Se observó una diferencia estadísticamente significativa en el tamaño de la úlcera en el período basal ($p = 0,0009$).

Parámetros de valoración

PAR

El PAR fue significativamente mayor en el grupo de tratamiento que en el grupo de comparación ($p = 0,0438$) con una oportunidad relativa (*odds ratio*) de 1,73 (1,02–2,96) según el tratamiento. En la figura 1 se representa el porcentaje de pacientes que

respondieron al tratamiento en los puntos de corte, con un intervalo de 0% al 100% de maxTOTPAR. El 34% de los pacientes respondió al tratamiento en el punto de corte del 50% (pacientes con un PAR de al menos el 50%) en el grupo de tratamiento y el 19% en el grupo de comparación. Estos resultados corresponden a un NNT de 6,8 (IC: 3,3–14,1). La prueba de Wilcoxon demostró una diferencia significativa entre grupos a favor del grupo de tratamiento ($p = 0,039$).

Cuando se analizaron los datos vespertinos por separado se apreció una diferencia significativa entre las tasas de pacientes que respondieron al tratamiento en los dos grupos de tratamiento, a favor del grupo de espuma con ibuprofeno ($p = 0,006$, figura 2). El NNT fue de 5,3 (IC: 2,9–9,6) según el número de pacientes que respondieron al tratamiento por la tarde en el punto de corte del 50% (35% en el grupo de tratamiento, 16% en el grupo de comparación).

Como se representa en la figura 2 y en la tabla 2, el porcentaje de participantes con PAR clínicamente relevante (PAR de 2: “moderado”, 3: “notable” o 4: “completo”) aumentó con el tiempo en ambos grupos, en especial en el grupo de tratamiento.

Tabla 1. Datos demográficos de los pacientes

Evaluación		Espuma con ibuprofeno	Producto de comparación
Edad (años)	Media $\pm$ DE	71,6 $\pm$ 12,8	69,5 $\pm$ 12,5
Sexo	Mujeres, n (%)	42 (70)	40 (67)
Estatura (cm)	Media $\pm$ DE	168,6 $\pm$ 9,9	169,8 $\pm$ 10,9
Peso (kg)	Media $\pm$ DE	81,2 $\pm$ 19,3	85,5 $\pm$ 24,3
Tamaño de la úlcera (cm ²)	Media $\pm$ DE	9,1 $\pm$ 10,9	12,2 $\pm$ 9,40
Tamaño de la úlcera (cm ²)	Mediana (intervalo)	4,82 (1,09–57,6)	8,18 (0,93–40,1)
Duración de la úlcera (años)	Media $\pm$ DE	1,5 $\pm$ 3,0	1,5 $\pm$ 2,5
Tipo de terapia de compresión (%)	Compresivas cortas/compresivas largas/4 capas/Otros*	48/32/5/15	50/42/0/8

* “Otros” consistieron principalmente en medias compresivas.

Figura 1. Esta figura presenta las curvas de datos observados y ajustadas del porcentaje de pacientes que responden al tratamiento en el intervalo del 0%–100% del alivio del dolor máximo posible (maxTOTPAR). Los NNT se calcularon a partir de los valores obtenidos en el punto de corte del 50%.

Responders (%)	Pacientes que respondieron al tratamiento (%)
Pct. of maximal pain relief	% de alivio máximo del dolor
Observed ibuprofen foam	Espuma con ibuprofeno, observada
Observed comparator foam	Espuma de comparación, observada
Fitted ibuprofen foam	Espuma con ibuprofeno, ajustada
Fitted comparator foam	Espuma de comparación, ajustada

Figura 2. La figura muestra el porcentaje de participantes con PAR clínicamente relevante (PAR de 2: “moderado”, 3: “notable” o 4: “completo”) en cada medición vespertina (días 1 a 4).

% with clinically relevant PAR	% con PAR clínicamente relevante
Ibuprofen foam	Espuma con ibuprofeno
Comparator foam	Espuma de comparación
Evening data	Datos vespertinos

Cicatrización de la úlcera y área de la úlcera

Nueve úlceras cicatrizaron en el grupo de tratamiento y 11 en el grupo de comparación durante el período del estudio ($p = 0,8071$). No se apreciaron diferencias estadísticamente significativas en la reducción relativa del área de la úlcera entre los grupos (59% en el grupo de tratamiento y 50% en el grupo de comparación, $p = 0,0651$) ni en la reducción absoluta del área de la úlcera (respecto a un valor basal de 4,82 a 2,44 cm² en el día 43 en el grupo de tratamiento y de 8,18 a 3,35 cm² en el grupo de comparación, $p = 0,6943$).

Debido a la distribución desigual del tamaño de las úlceras entre los dos grupos de tratamiento en el período basal se aplicó el método de Gilman de velocidad lineal de cicatrización de la herida (LWHR)^{32,33}. Utilizando este método, ni el tamaño de la úlcera en el período basal ni las formas de las úlceras influirían en los resultados. En la tabla 3 se muestra cómo el LWHR fue de 0 con las úlceras cicatrizadas. No se apreciaron diferencias significativas en las velocidad de cicatrización entre los dos grupos (prueba de la t , $p = 0,4978$).

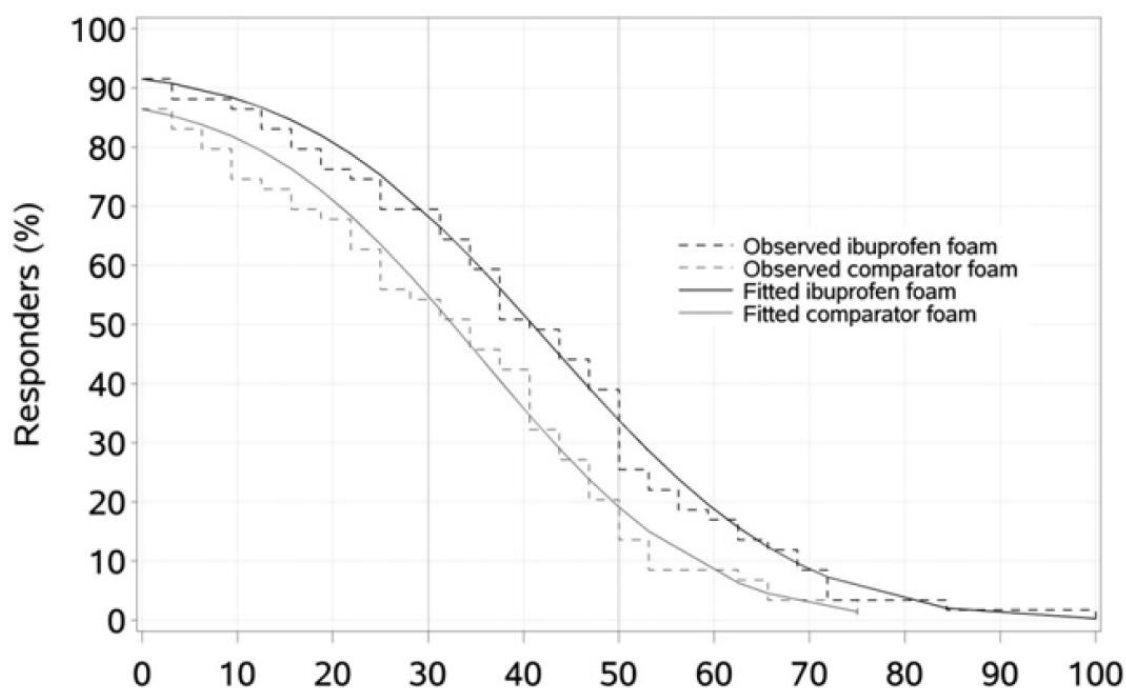


Figura 1:

Estado de la piel perilesional

El número de participantes en cada grupo de tratamiento que presentaron maceración, eritema, eccema y Petequias disminuyó desde el inicio del estudio hasta su finalización en ambos grupos de tratamiento, como se ve en la figura 3. Solo se calcularon los estadísticos

descriptivos.

Acontecimientos adversos y retiradas del estudio

Se comunicaron 14 acontecimientos adversos en el grupo de tratamiento, de los cuales 4 se definieron como relacionados o posiblemente relacionados con el uso del apósito (2 casos de eccema y 2 de infección en la úlcera en estudio). Asimismo, se comunicaron 9 acontecimientos adversos en el grupo de comparación. Seis fueron notificados como relacionados o posiblemente relacionados con el uso del apósito (4 casos de eccema y 2 con aumento de dolor en la úlcera en estudio). Un acontecimiento adverso grave se definió como no relacionado con el uso del apósito.

Tabla 2. Porcentaje de participantes con PAR clínicamente relevante (mediciones vespertinas)

Tiempo (tarde)	Espuma con ibuprofeno	Producto de comparación
E1	36	22
E2	54	39
E3	61	42
E4	64	41

Tabla 3. Velocidad de cicatrización lineal de la herida

Grupo	N	LWHR (media/4 semanas)	DE	Mínimo	Máximo
Espuma con ibuprofeno	58	0,23 cm	0,40	-0,63	1,72
Producto de comparación	59	0,27 cm	0,31	-0,47	1,04

Veintisiete sujetos se retiraron del estudio antes de que finalizara el mismo, 12 en el grupo de tratamiento y 15 en el grupo de comparación. Un sujeto del grupo de tratamiento y 7 del grupo de comparación se retiraron debido a que su úlcera ya había cicatrizado. Ocho sujetos del grupo de tratamiento y 7 del grupo de comparación se retiraron debido a un acontecimiento adverso. Un sujeto de cada grupo de tratamiento no deseó continuar en el estudio y retiró su consentimiento informado. En el grupo de tratamiento, un sujeto se perdió para el seguimiento y uno tuvo que abandonar por motivos administrativos.

DISCUSIÓN

En este estudio doble ciego, aleatorizado y comparativo de 120 pacientes y 6 semanas de duración se comparó un apósito con espuma con ibuprofeno con uno parecido con espuma sin ibuprofeno para el tratamiento de úlceras venosas crónicas dolorosas y exudativas de las piernas. El PAR medido durante los primeros 5 días del estudio fue significativamente mayor en el grupo de tratamiento que en el grupo de comparación, tanto día a día como calculados como el PAR total durante el período de 5 días. El 34% de los pacientes del grupo de espuma con ibuprofeno comunicó una puntuación del PAR sumada de al menos el 50% del maxTOTPAR (35% en el conjunto de datos de la tarde) en comparación con el 19% en el grupo de comparación (16% en el conjunto de datos de la tarde), lo que corresponde a un NNT de 6,8 (5,3 en los datos de la tarde). Los parámetros de cicatrización de la herida y el número de acontecimientos adversos fueron comparables entre los dos grupos. Esta cifra es comparable a la encontrada en un ECA anterior en el que se comparaba la espuma con

ibuprofeno con el mejor tratamiento local, en el que el NNT de las úlceras de las piernas basado en las mediciones de la tarde en el 50%maxTOTPAR fue de 5,2 ($p = 0,0003$). La cicatrización de la úlcera no dependió de la espuma con ibuprofeno ni en el estudio actual ni en los dos ECA publicados con anterioridad^{13,15}. En consecuencia, en el presente estudio se confirmaron los resultados de varios estudios previos en los que se demostraba que, además de la cicatrización en medio húmedo de la herida, la espuma con ibuprofeno puede reducir el dolor de la herida durante el tiempo de uso del apósito a la vez que se mantiene un perfil de seguridad beneficioso^{12–16}.

Figura 3. La figura muestra la evolución del estado de la piel perilesional desde el inicio hasta la finalización del estudio.

Number of subject	Número de sujetos
Ibuprofen foam	Espuma de ibuprofeno
Comparator foam	Espuma de comparación
Visit 1	Visita 1
Visit 5	Visita 5
Maceration	Maceración
Erythema	Eritema
Eczema	Eccema
Petechiae	Petequias
Clinical occurrences at visit 1 and visit 5	Episodios clínicos en la visita 1 y en la visita 5

El criterio de valoración principal del análisis fue la proporción de pacientes que entre los días 1 y 5 comunicaron una puntuación PAR sumada de al menos el 50% de la puntuación PAR máxima total (maxTOTPAR) y el NNT correspondiente. El análisis del número acumulado de pacientes que respondieron al tratamiento permite presentar los datos de dolor para una serie de puntos de corte³⁴, y los NNT se pueden calcular en todos los puntos de corte. Se ha argumentado que el 50% del PAR es un valor clínicamente relevante^{35–37} y es un valor que entienden intuitivamente médicos y pacientes³⁵. La *Initiative on Methods, Measurement and Pain in Clinical Trials* (Iniciativa sobre Métodos, Mediciones y Dolor en Estudios Clínicos) acordó recomendar una interpretación del descenso del dolor del 15%–20% como mínimamente importante, del 30% como moderadamente importante y al menos del 50% como mejoría importante³⁸. Por lo tanto, el 50% del maxTOTPAR es una visión conservadora del PAR clínicamente relevante y se utiliza habitualmente en los metaanálisis de la eficacia analgésica para calcular los NNT relevantes^{28,35,37,39}. Los analgésicos orales utilizados para el PAR agudo tienen unos NNT en la región de 2 a 4 en comparación con placebo (basado en un punto de corte del 50%)^{27,28}. En un metaanálisis reciente de estudios en los que se revisaban analgésicos de venta sin receta de uso habitual en el dolor agudo se describieron valores de NNT (basados en los participantes con al menos un 50%maxTOTPAR con el tratamiento activo y con placebo) que variaron entre 2,6 y 7,6³⁹. En cuanto a los estados de dolor crónico, los NNT para los analgésicos orales se encuentran en un intervalo de entre 3 y 5^{27,28}. En una revisión de publicaciones de analgésicos aplicados por vía tópica para el dolor agudo durante 1 semana se describieron NNT para ibuprofeno de 4,1 (2,9 a 6,9)⁴⁰. En un análisis de estudios sobre AINE tópicos en el dolor musculoesquelético crónico se informó de un NNT de 4,6 (IC del 95%: 3,8–5,9)⁴¹. Por lo tanto, el NNT encontrado en este estudio (6,8) es comparable a los NNT obtenidos en estudios de analgésicos utilizados por vía oral y tópica^{27,28,39,41}, especialmente si se tiene en

cuenta que tanto los apósitos en estudio como los utilizados como producto de comparación son apósitos modernos utilizados para la cicatrización en medio húmedo de las heridas que, combinados con el tratamiento de compresión venosa apropiado, pueden tener un efecto de alivio del dolor por sí solos. Los datos obtenidos por la tarde eran específicamente potentes (NNT = 5,3). Se alivian tanto el dolor de la úlcera venosa de la pierna como el edema cuando las piernas se elevan, por ejemplo, durante la noche^{42,43}. Por lo tanto, lo más importante es aliviar el dolor de la úlcera venosa de la pierna durante el día o por la tarde, cuando el paciente ha estado más tiempo de pie realizando sus tareas habituales que por la mañana, cuando las piernas han estado descansando durante la noche.

En este estudio, los pacientes del grupo de espuma con ibuprofeno presentaban úlceras más pequeñas en el período basal que en el grupo de comparación. Las comparaciones de las úlceras basadas en el área podrían haber sesgado los resultados³³. Se realizó la comparación del parámetro de cicatrización lineal, ya que no estaba afectado por la diferencia del área de la herida en el período basal. Utilizando este método (y también el área media), no se encontraron diferencias en la cicatrización de la herida entre los grupos de espuma con ibuprofeno y el grupo de comparación durante el período de tratamiento de 6 semanas. Además, y al contrario de lo que sucede en este estudio, en un ECA doble ciego anterior el grupo de espuma con ibuprofeno tenía úlceras más grandes que el grupo de comparación, y en ese estudio tampoco se observaron diferencias en la cicatrización de la úlcera entre los grupos¹³.

Se comunicaron 6 infecciones en el grupo de espuma con ibuprofeno, de las cuales 2 se clasificaron como relacionadas o posiblemente relacionadas con el dispositivo, mientras que no se describieron infecciones en el grupo de comparación. Según los cálculos basados en estudios previos (13 y un estudio comparativo no publicado), cabría esperar encontrar 5,8 infecciones, con un IC de 1,23–10,39 dentro de una probabilidad del 95%. Por tanto, se esperaría encontrar entre 2 y 10 infecciones en el grupo de espuma con ibuprofeno en el presente estudio, y las 6 infecciones de este grupo se encontrarían dentro del intervalo esperado. Además, en el presente estudio se esperaría encontrar entre una y ocho infecciones en el grupo de comparación, en el que, no obstante, no se observaron infecciones, lo que indica que la diferencia entre grupos se debió a un número inesperadamente bajo de casos en el grupo de comparación.

Los resultados de este ECA doble ciego confirma y amplía los resultados previos de un ECA doble ciego similar que se realizó con 120 pacientes^{12,13} en el que se comparaba el apósito con espuma de ibuprofeno con un apósito parecido con espuma sin ibuprofeno para el tratamiento de las úlceras venosas dolorosas y exudativas de las piernas.

El apósito con espuma de ibuprofeno proporcionó un PAR clínicamente relevante a los pacientes con úlceras venosas dolorosas y exudativas de las piernas, con un NNT de 6,8. Este resultado es comparable al obtenido en un ECA anterior, en el que se comparó el apósito con espuma de ibuprofeno con la mejor práctica local¹⁶. El NNT fue del mismo nivel que los NNT para los AINE orales y tópicos en comparación con placebo en el dolor crónico^{27,28,39,41}. Una perspectiva importante que nos ofrecen los resultados del presente estudio y de los estudios comparativos anteriores sobre el apósito con espuma de ibuprofeno es que podría reducirse la ingestión oral de analgésicos en los pacientes que logran un PAR clínicamente relevante con el apósito con espuma de ibuprofeno y, con ello, se reduciría también el riesgo de complicaciones digestivas. En un estudio anterior¹⁶, un número significativamente mayor de pacientes del grupo de tratamiento redujo la ingestión concomitante de analgésicos en comparación con el grupo de control a pesar de que se les pidió que no alterasen las dosis durante el estudio.

En conclusión, el apósito con espuma de ibuprofeno proporcionó un PAR clínicamente relevante a los pacientes con úlceras venosas dolorosas y exudativas. En la presente investigación se confirmaron los resultados obtenidos en estudios publicados anteriormente en los que se demostraba que la adición a la cicatrización en medio húmedo de la herida de

una espuma con ibuprofeno puede reducir el dolor de la herida durante el tiempo de uso del apósito a la vez que se mantiene un perfil de seguridad beneficioso^{12–16}.

AGRADECIMIENTOS

Este estudio fue financiado parcialmente por Coloplast A/S. Los análisis estadísticos fueron realizados por Larix A/S, Dinamarca, financiado por Coloplast A/S. El Bispebjerg Wound Healing Center recibió una ayuda de investigación de Coloplast A/S. Maibritt B. Andersen es empleado de Coloplast A/S. Ninguno de los demás autores declara conflictos de interés.

BIBLIOGRAFÍA

1. Flanagan M, Vogensen H, Haase L. Case series investigating the experience of pain in patients with chronic venous leg ulcers treated with a foam dressing releasing ibuprofen. *World Wide Wounds* 2006.
2. Phillips T, Stanton B, Provan A, Lew R. A study of the impact of leg ulcers on quality of life: financial, social, and psychological implications. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 49–53.
3. Hofman D, Ryan TJ, Arnold F, Cherry GW, Lindholm C, Bjellerup M, Glynn C. Pain in venous leg ulcers. *J Wound Care* 1997; 6: 222–4.
4. Cooper SM, Hofman D, Burge SM. Leg ulcers and pain: a review. *Int J Low Extrem Wounds* 2003; 2: 189–97.
5. Chase SK, Whittemore R, Crosby N, Freney D, Howes P, Phillips TJ. Living with chronic venous leg ulcers: a descriptive study of knowledge and functional health status. *J Community Health Nurs* 2000; 17: 1–13.
6. Krasner D. Painful venous ulcers: themes and stories about living with the pain and suffering. *J Wound Ostomy Continence Nurs* 1998; 25: 158–68.
7. Hyde C, Ward B, Horsfall J, Winder G. Older women's experience of living with chronic leg ulceration. *Int J Nurs Pract* 1999; 5: 189–98.
8. Walshe C. Living with a venous leg ulcer: a descriptive study of patients' experiences. *J Adv Nurs* 1995; 22: 1092–100.
9. Lindholm C, Bjellerup M, Christensen OB, Zederfeldt B. Quality of life in chronic leg ulcer patients. An assessment according to the Nottingham Health Profile. *Acta Derm Venereol* 1993; 73: 440–3.
10. Enoch S, Price P. *Should alternative endpoints be considered to evaluate outcomes in chronic recalcitrant wounds?* *World Wide Wounds* 2004; Available at <http://www.worldwidewounds.com/2004/october/Enoch-Part2/Alternative-Endpoints-To-Healing.html> (accessed September 10, 2012).
11. Glynn C. The control of pain associated with chronic leg ulcers. In: Cherry G, editor. *The Oxford European wound healing course handbook*. Oxford: Positif Press, 2002: 99–109.
12. Gottrup F, Jørgensen B, Karlsmark T, Sibbald RG, Rimdeika R, Harding K, Price P, Venning V, Vowden P, Jünger M, Wortmann S, Sulcaite R, Vilkevicius G, Ahokas TL, Ettler K, Arenbergerova M. Less pain with Biatain-Ibu: initial findings from a randomised, controlled, double-blind clinical investigation on painful venous leg ulcers. *Int Wound J* 2007; 4 (1 Suppl.): 24–34.
13. Gottrup F, Jørgensen B, Karlsmark T, Sibbald RG, Rimdeika R, Harding K, Price P, Venning V, Vowden P, Jünger M, Wortmann S, Sulcaite R, Vilkevicius G, Ahokas TL, Ettler K, Arenbergerova M. Reducing wound pain in venous leg ulcers with Biatain Ibu: a randomized, controlled double-blind clinical investigation on the performance and safety. *Wound Repair Regen* 2008; 16: 615–25.
14. Jørgensen B, Friis GJ, Gottrup F. Pain and quality of life for patients with venous leg ulcers: proof of concept of the efficacy

- of Biatain-Ibu, a new pain reducing wound dressing. *Wound Repair Regen* 2006; 14: 233–9.
15. Palao i Domenech R, Romanelli M, Tsiftsis DD, Slonková V, Jortikka A, Johannesen N, Ram A, Persson LM, Altindas M, Orsted H, Schäfer E. Effect of an ibuprofen-releasing foam dressing on wound pain: a real-life RCT. *J Wound Care* 2008; 17: 342–8.
 16. Arapoglou V, Katsenis K, Syrigos KN, Dimakakos EP, Zakopoulou N, Tsoutos D, Gjødsbøl K, Glynn C, Schäfer E, Petersen B. Analgesic efficacy of an ibuprofen-releasing foam dressing compared with local best practice for painful exuding wounds. *J Wound Care* 2011; 20: 319–25.
 17. Steffansen B, Herping SPK. Novel wound models for characterizing the effects of exudate levels on the controlled release of ibuprofen from foam dressings. *Int J Pharm* 2008; 364: 150–5.
 18. Briggs M, Nelson EA. Topical agents or dressings for pain in venous leg ulcers. *The Cochrane Library* 2010, Issue 4.
 19. Claeys A, Gaudy-Marqueste C, Pauly V, Pelletier F, Truchetet F, Boye T, Aubin F, Schmutz JL, Grob JJ, Richard MA. Management of pain associated with debridement of leg ulcers: a randomized, multicentre, pilot study comparing nitrous oxide–oxygen mixture inhalation and lidocaine–prilocaine cream. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25: 138–44.
 20. Laine L. The gastrointestinal effects of nonselective NSAIDs and COX-2–selective inhibitors. *Semin Arthritis Rheum* 2002; 32 (1 Suppl.): 25–32.
 21. Wolfe M, Lichtenstein D, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med* 1999; 340: 1888–99.
 22. Lee I, Cryer B. Epidemiology and role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in causing gastrointestinal bleeding. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2011; 21: 597–612.
 23. García Rodríguez LA, González-Pérez A, Bueno H, Hwa J. NSAID use selectively increases the risk of non-fatal myocardial infarction: a systematic review of randomised trials and observational studies. *PLoS ONE* 2011; 6: e16780.
 24. Lassen A, Hallas J, Schaffalitzky de Muckadell O. Complicated and uncomplicated peptic ulcers in a Danish county 1993–2002: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 945–53.
 25. Barat I, Andreassen F, Damsgaard E. The consumption of drugs by 75-year-old individuals living in their own homes. *Eur J Clin Pharmacol* 2000; 56: 501–9.
 26. Cook RJ, Sackett DL. The number needed to treat: a clinically useful measure of treatment effect. *BMJ* 1995; 310: 452–4.
 27. McQuay HJ, Moore RA. Using numerical results from systematic reviews in clinical practice. *Ann Intern Med* 1997; 126: 712–20.
 28. McQuay HJ, Moore RA. Dose-response in direct comparisons of different doses of aspirin, ibuprofen and paracetamol (acetaminophen) in analgesic studies. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 63: 271–8.
 29. Declaration of Helsinki II as amended in Tokyo 2004. Available at <http://www.wma.net> conference (accessed September 10, 2012).
 30. Council Directive 93/42/EEC of 14 June 1993 concerning medical devices, 2003 Version.
 31. International ISO standard. *Clinical investigation of medical devices for human subjects, ISO/DIS 14155-1*; 2003 part 1 and 2.
 32. Gilman T. Parameter for measurement of wound closure. *Wounds* 1990; 2: 95–101.
 33. Gilman T. Wound outcomes: the utility of surface measures. *Int J Lower Extremity Wounds* 2004; 3: 125–32.
 34. Farrar JT, Dworkin RH, Max MB. Use of the cumulative proportion of responders analysis graph to present pain data over a range of cut-off points: making clinical trial data more understandable. *J Pain Symptom Manage* 2006; 31: 369–77.

35. Moore A, McQuay H, Gavaghana D. Deriving dichotomous outcome measures from continuous data in randomised controlled trials of analgesics. *Pain* 1996; 66: 229–37.
36. Moore RA, Straube S, Paine J, Derry S, McQuay HJ. Minimum efficacy criteria for comparisons between treatments using individual patient meta-analysis of acute pain trials: examples of etoricoxib, paracetamol, ibuprofen, and ibuprofen/paracetamol combinations after third molar extraction. *Pain* 2011; 152: 982–9.
37. LiWan Po A, Petersen B. How high should total pain-relief score be to obviate the need for analgesic re-medication in acute pain? Estimation using signal detection theory and individual-patient meta-analysis. *J Clin Pharm Ther* 2006; 31: 161–5.
38. Dworkin RH, Turk DC, Wyrwich KW, Beaton D, Cleeland CS, Farrar JT, Haythornthwaite JA, Jensen MP, Kerns RD, Ader DN, Brandenburg N, Burke LB, Cella D, Chandler J, Cowan P, Dimitrova R, Dionne R, Hertz S, Jadad AR, Katz NP, Kehlet H, Kramer LD, Manning DC, McCormick C, McDermott MP, McQuay HJ, Patel S, Porter L, Quessy S, Rappaport BA, Rauschkolb C, Revicki DA, Rothman M, Schmader KE, Stacey BR, tauffer JW, von Stein T, White RE, Witter J, Zavisic S. Interpreting the clinical importance of treatment outcomes in chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *J Pain* 2008; 9: 105–21.
39. *Investigating over-the-counter oral analgesics* 2009. Available at <http://www.medicine.ox.ac.uk/bandolier/booth/painpag/Acutrev/Analgesics/OTC%20analgesics.html> (accessed September 10, 2012).
40. Mason L, Moore RA, Edwards J, Derry S, McQuay H. Topical NSAIDs for acute pain: a meta-analysis. *BMC Fam Pract* 2004; 5: 10.
41. Mason L, Moore RA, Edwards J, Derry S, McQuay H. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain: systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord* 2004; 5: 28.
42. Romanelli M, Dini V, Williamson D, Paterson DM, Pope M, Sibbald G. Measurement: lower leg ulcer vascular and wound assessment. In: Krasner D, Rodeheaver GT, Sibbald RG, editors. *Chronic wound care: a clinical source book for health care professionals*. Malvern, PA: Health Management Publications, 2007: 463–80.
43. Fowler E, Carson SN. Understanding peripheral edema and managing edematous lower legs. In: Krasner D, Rodeheaver GT, Sibbald RG, editors. *Chronic wound care: a clinical source book for health care professionals*. Malvern, PA: Health Management Publications, 2007: 489–504.